

脳血管攣縮に対する髄腔内線溶療法の実験的研究

聖マリアンナ医科大学第2外科脳神経外科学教室

*京都大学医学部脳神経外科学教室

吉田 康成, 半田 肇*

林 龍男, 天羽 正志, 青木 道夫

楠野 幸次, 李 英成, 宇野 俊郎

〔原稿受付：昭和54年1月10日〕

An Experimental Study on Intrathecal Injection of Fibrinolytic Agent for Angiospasm Following Subarachnoid Hemorrhage in the Dogs

YASUAKI YOSHIDA, HAJIME HANDA*

TATSUO HAYASHI, MASASHI AMO, MICHIO AOKI,

KOHJI KUSUNO, EISEI LEE and TOSHIROH UNO

The 2nd surgical department, St. Marianna University School of Medicine

*Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

Activity and density of the fibrinolytic components in human C. S. F. were studied by Lysin-sepharose affinity chromatography and M-Paltigen plate method respectively.

In the C. S. F. activity and density of fibrinolytic components (inhibitor, activator, plasmin and plasminogen) were found to be much less than in the plasma.

It was also recognized that the fibrinolytic components in the plasma cannot be easily transferred into the C. S. F.

These facts suggest that the intrathecal injection of the plasmin is the most reasonable way for lysis and washing-out of the subarachnoid clot, which is considered to contain spasmogenic substances of the cerebral artery.

Urokinase or plasmin were intrathecally injected 1-2 days after the induced subarachnoid hemorrhage in dogs.

The grade of angiospasm was measured angiographically 2-4 days after the subarach-

Key Words : Fibrinolytic activity, Cerebrospinal fluid, Plasmin, Angiospasm, Intrathecal injection.

Present Address : The 2nd Surgical Department, St. Marianna University School of Medicine, Takatsu-ku, Kawasaki, 213, Japan.

noid hemorrhage. This study revealed that intrathecal injection of plasmin had an excellent effect on washing-out of the clot in the basal cistern and on improvement of the angiospasm.

はじめに

くも膜下出血後の脳血管攣縮の発生機転については、なお種々の議論があり、定説は得られていない^{1) 2) 10) 13) 14) 15) 16)}。しかしながら、临床上重要な意義を有する、いわゆる late spasm⁴⁾ については、出血によってくも膜下腔に貯留した凝血塊、特に赤血球に由来する物質が重要な役割りを果している^{10) 13) 14) 16)}という点で、現在異論の少い所である。したがって、この凝血塊をすみやかに排除することにより、あるいは、赤血球由来の攣縮起因性と思われる物質を失活させることにより、脳血管攣縮を治療しようとする方法は、すでにいくつか試みられているが^{10) 13) 16)}、必ずしも満足すべき結果は得られていない。

我々は、先に報告したくも膜下出血犬の髄液線溶系の研究^{19) 20) 21)}、ヒトにおける正常脳脊髄液の線溶能の検討等に基づき、髄腔内線溶療法によってくも膜下腔内の凝血塊を早期に融解排除し、脳血管攣縮を治療することを考え、犬を用いた実験において良好な成績を得ているので報告する。

基礎的検討

髄液線溶系を検討するにあたり、以下の2つの方法で検索したが、前者は、各因子の活性値をみるためであり、後者は抗原抗体反応により各因子の蛋白量をみるためのものである。

1. ヒト脳脊髄液の線溶系の測定法

A : Lysin-sepharose Affinity Chromatography 法および Fibrin-Agarose-Plate 法による髄液 plasmin, plasminogen, activator および inhibitor の分別活性測定⁷⁾

1) Affinity Chromatography 法による各 fraction の分別

Fraction I (inhibitor)

2.5ml ディスポ注射筒の底部に、円形になった濾紙 (No. 5A) を密着させ、Lysin Sephalose 懸濁液を層長 0.7cm 迄のせる。これをA液にて十分洗浄の後、試料 4ml を流し込み、さらにA液 3ml で洗浄し、その最初の 1ml を分取して計 5ml とする。

Fraction II (activator)

カラムにB液 3ml を流し、この内最初の 1.5ml を分取する。

Fraction III (plasmin, plasminogen)

カラムに 0.5M 酢酸 1ml を流し込み、流出した分を、あらかじめ 0.5 MPBS 0.5ml を入れておいた試験管内にとる。

2) Fibrin-Agarose 平板法による活性の測定

平板は、組成がフィブリノーゲン (Bovine Type II) (第一化学) 0.2%, agarose 1.0%, NaN_3 0.1%, 25U/ml トロンビン (第一化学) 0.1ml となる様にA液で稀釈したものを用いた。

各 Fraction は以下の如き操作を加える。

Fraction I : 2000U/ml Urokinase 50 μ l と 2/5 CU/ml plasminogen 200 μ l を混じて20分間室温に放置したものに試料 200 μ l (control では代りにA液) を加え、37°C 10分間孵置する。

Fraction II : 10CU plasminogen 100ml を 20分間室温に放置したものに、試料 50 μ l (control では代りにB液) を加える。

Fraction III : 2000U/ml Urokinase 50 μ l を 20分間室温に放置したものに、試料 500 μ l (control では Urokinase とA液) を加え、37°C 10分間孵置する。

上記の操作にて得たものの各 7 μ l ずつを平板上の小孔に滴下し、37°Cにて18時間孵置の後、融解窓を測定した。Plasminogen, plasmin および activator の活性値は、あらかじめ Urokinase を用いて作製してある標準曲線を対照させて算出したが、Affinity Chromatography 操作時の稀釈を補正する為、activator については 1.5/4倍、plasminogen, plasmin については 2/4 倍した。

B : M-Paltigen 平板法による髄液線溶因子の定量的測定

M-Paltigen 平板 (ヘキスト社) の小孔に、髄液そのものおよび Amicon B15 で10倍から20倍に濃縮した髄液各 5 μ l を滴下、精製水で湿らせたスポンジを入

⑤ A液 : 0.005M PBS 加 0.85% NaCl (pH7.5)
B液 : 0.005M PBS 加 1.0M NaCl (pH7.5)

れて蓋をして室温で3日間静置ののち融解窓を測定し、あらかじめ作製してある検量線より蛋白量を算出した。

2. 測定結果とその検討

A : Lysin Sepharose Affinity Chromatography
法および Fibrin-Agarose-Plate 法

対象とした10検体の疾患は様々であり、年令も9ヶ月より64才におよぶが、脳腫瘍および水頭症の症例を除き、出血例では発症後4週以上経過したもの、炎症例では炎症消滅後3週以上を経たものであり、髄腔内への出血ないしは組織破壊の影響は極めて軽減していると思われる時期に髄液を採取した。脳腫瘍3例、水頭症1例については、脳室から採取した髄液である。

各 Fraction について検討すると (Table 1),

Table 1. The activities of the fibrinolytic component in CSF measured by Lysin-sepharose affinity chromatography method and fibrin-agarose-plate method.

	Inhibitor (%)	Activator (ploug U/ml)	Plasmin, Plasminogen (CU/ml)
WS	—	5.60	—
YK	6.8	5.30	—
IC	—	—	—
TH	12.5	—	—
MS	17.0	9.75	0.25
MI	15.7	3.75	—
MS	12.3	1.24	0.30
NK	13.2	0.13	—
IR	13.2	0.20	—
KA	13.2	—	—
average	10.4	2.60	0.55

Fraction I (inhibitor) では、8例に活性を認め、2例は陰性であった。陰性例を融解阻止率0%とみなした場合、10例の阻止率の平均値は10.4%であった。

Fraction II (activator) は陰性例3例を含み最高9.57ploug単位迄の活性を認め、平均値は2.60ploug単位となった。

Fraction III (plasmin および plasminogen) については、活性を認めたもの2例 (各0.25 CU/ml と0.30 CU/ml) で、他の8例は全て陰性であり、陰性例を0 CU/ml とみなして計算すると平均値0.06

Table 2. The activities of the fibrinolytic components in CSF and Plasma. —Lysin-sepharose affinity chromatography and fibrin-agarose-plate method—

	CSF	Plasma
Inhibitor	0-17.0 (%)	40-50 (%)
Activator	0-9.75 Ploug U/ml	10-20 Ploug U/ml
Plasminogen	0-3.0 CU/ml	5-10 CU/ml

CU/ml であった。

以上の測定結果は、正常ヒト血漿を同様の方法で測定して得られる平均値に比して、各要素とも著しい低値を示している (Table 2)。

Inhibitor については、ヒト血漿中の正常値は40~50%であり、髄液の平均値との比較において1/5程度の活性値を示している。同様に activator については、血漿中の正常値を10~20ploug単位とみなすと、約1/4から1/8に相当する活性値である。plasminおよび plasminogen では、5~10CUを血漿中の正常値として、髄液では1/100程度の活性値しか示していない。

上記の結果は、試料例数が少ない為、なお十分な検討を要することも事実であり、極めて微量の活性を測定するにあたって、さらに秀れた方法が今後案出されることも期待されるが、さしあたり、髄液中の線溶諸因子の活性が血漿に比して極めて低値であり、特に plasmin および plasminogen の活性に関しては、その傾向が著しいと考えることは妥当であろう。

B : M-patigen 平板法

対象とした5検体は、疾患として一定していないが、ほぼ正常に近い髄液と考えられる (Table 3)。

Inhibitor のうち、本法により測定可能であったものは α_1 -antitrypsin のみであり、残る α_2 -macroglobulin, antithrombin-III については髄液を10倍、時には20倍に濃縮しても検出不能であった。すなわち、本法の測定可能範囲より算出すると髄液中の α_2 -macroglobulin は2.5mg/dl以下、antithrombin III は0.35mg/dl以下の濃度ということになる。一方、 α_1 -antitrypsin は全例において10倍濃縮にて検出され、他の2つの inhibitor と際立った相違を呈したが、その意味については今後さらに検討を要する点であろ

Table 3. The densities of the fibrinolytic components measured by M-Paltigen-Plate method. Figures in the parentheses indicate the concentration ratio.

	Plasminogen (mg/dl)			
		α_1 -Antitrypsin (mg/dl)	α_2 -Manoglobulin (mg/dl)	Antithrombin-III (mg/dl)
O H	— (10)	1.16	— (10)	— (10)
Y K	— (10)	1.41	— (10)	— (10)
I C	— (10)	1.11	— (10)	— (10)
T H	— (10)	1.32	— (10)	— (10)
I T	— (10)	0.66	— (20)	— (20)
average	—	1.13	—	—

う。しかしながら5検体におけるこの inhibitor の平均値は 1.13mg/dl であり、血漿中の正常値 210~500 mg/dl に比較すると著しく低値である。

activator については、測定用の平板が存在しないため本法は行っていない。plasminogen については、10倍濃縮の髄液でも全例検出されず、したがって本法による測定可能範囲から概算すると、0.15mg/dl 以下の濃度でしか存在しないことになる。

本測定法については、今回対象試料件数が少ないこと以外に、線溶因子をその濃度活性値としてでなく、蛋白量として測定することの酵素学的意義にも問題点はあると思われる。しかし、いずれにせよ、この結果から髄液中の線溶因子が、血漿中のそれらに比して、著しく低濃度でしか存在しないと考えることについては、異論はないものと思われる。同時にこれは上述した affinity chromatography 法により確認した循環血液の線溶と髄液の線溶との関係とも矛盾しない結果である。

先に我々は、くも膜下出血後の髄液線溶系の経時的動態に関する研究を報告したが、その中で、髄液の線溶系諸因子は血漿中のそれらと全く相関しない変動を示すことを指摘した。すなわち、くも膜下出血後、髄液中の線溶系諸因子はいずれも、2日以内の極めて初期に急激に増加し、以後漸減傾向を呈するのに反して、血漿においては7から9日後に線溶亢進の傾向を呈した。この事実は、線溶系諸因子が血液-髄液関門を極めて容易には通過しないことを示唆している。したがって、この事実と上記2つの測定によって得られた結果を併せ考える時、以下の如く推論される。すなわち、出血によって髄腔内に附着している凝血塊を融解除去して脳血管攣縮を消腿させる為には、髄腔内に inhibitor が少ないことから、plasmin そのものの注入が

有効であろうと考えられ、その効果は plasminogen の少ない髄腔内へ、activator である Urokinase を注入するよりも、より確実であろうと思われる。

くも膜下出血犬への髄腔内線溶剤注入実験

上記の基礎的実験の結果に基き、脳血管攣縮に対する plasmin 髄腔内注入の有効性を検討する目的で、以下の如き動物実験を行った。

1. 実験方法

10kg 前後の成犬12頭を、4例ずつ、対照群、Urokinase 群、plasmin 群の3群に分け、各群とも、まず 0.6mg/kg 宛の自家動脈血を大槽内に注入してくも膜下出血を生ぜしめた。

対象群4例は、くも膜下出血の2日後(1例)乃至3日後(3例)に脳血管撮影を行い、全例その翌日に剖検した。

Urokinase 群4例は、くも膜下出血の1日後(1例)或いは1日後と2日後の2回にわたり(3例)1回 6000 単位の Urokinase (ミドリ十字)を大槽穿刺より髄腔内に注入し、出血の2~3日後に脳血管撮影を行った上で、それぞれ、その翌日に剖検した。ただし1例のみは出血10日後に剖検している。

plasmin 群4例は、くも膜下出血の1日後又は2日後に1回のみ 10000 MSD 単位の plasmin (Fibriolysin-human, Merk-Sharp 社)を大槽穿刺より髄腔内に注入した。全例、出血より3日後から4日後に脳血管撮影を行った上で、当日乃至翌日に剖検した。血管撮影は、左上腕からの逆行性椎骨動脈撮影法によった。なお、各群に対して行った上述の処置の経過は Table 4 に一括して示した。

2. 実験結果とその検討 (Fig. 2)

対象群4例の剖検の結果、1例は血塊の附着が高度

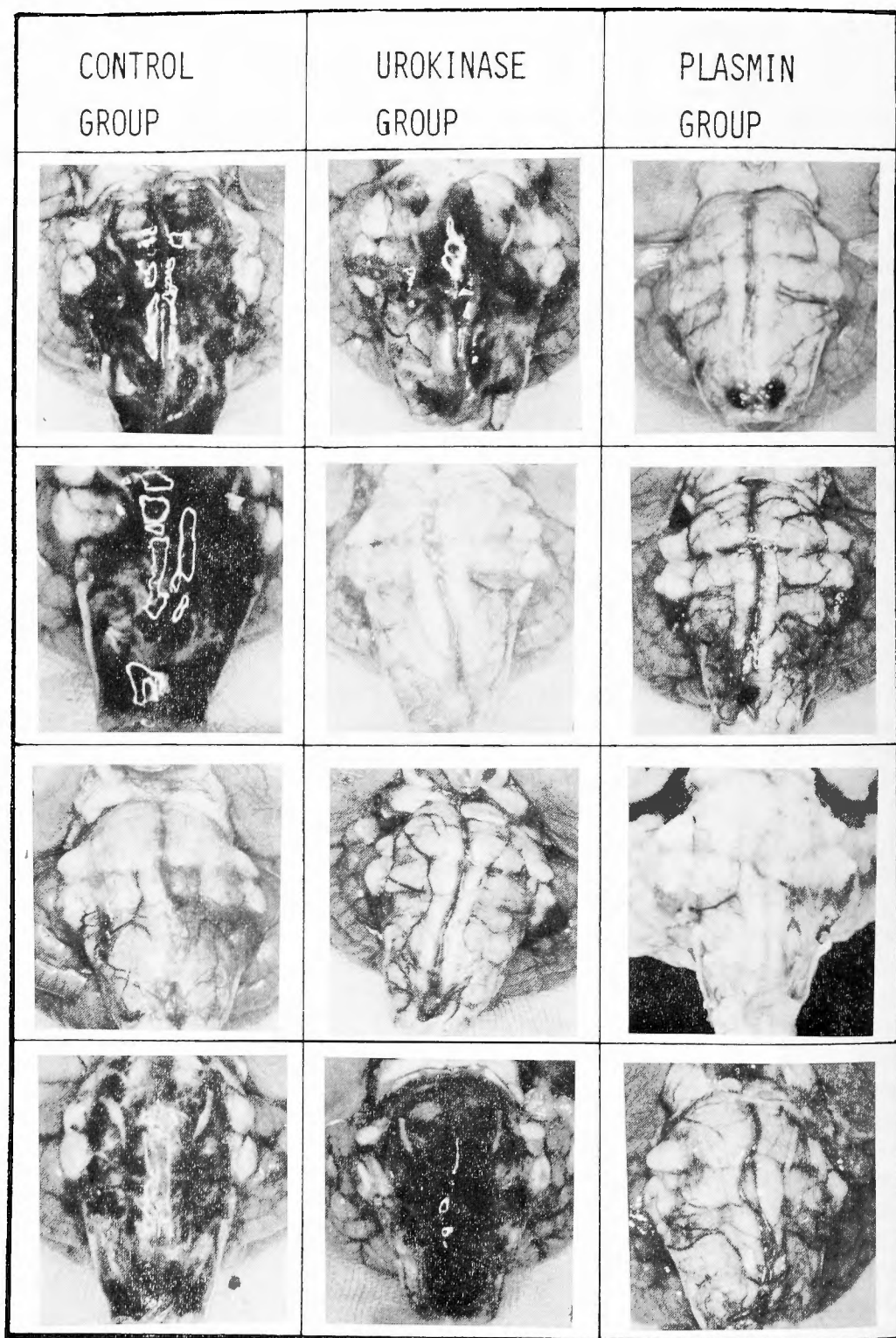


Fig. 1. The basal cistern of the dog. 1-2 days after the induced SAH, intrathecal injection of the fibrinolytic agent was performed. Most of them were dissected, 3-4 days after the SAH.

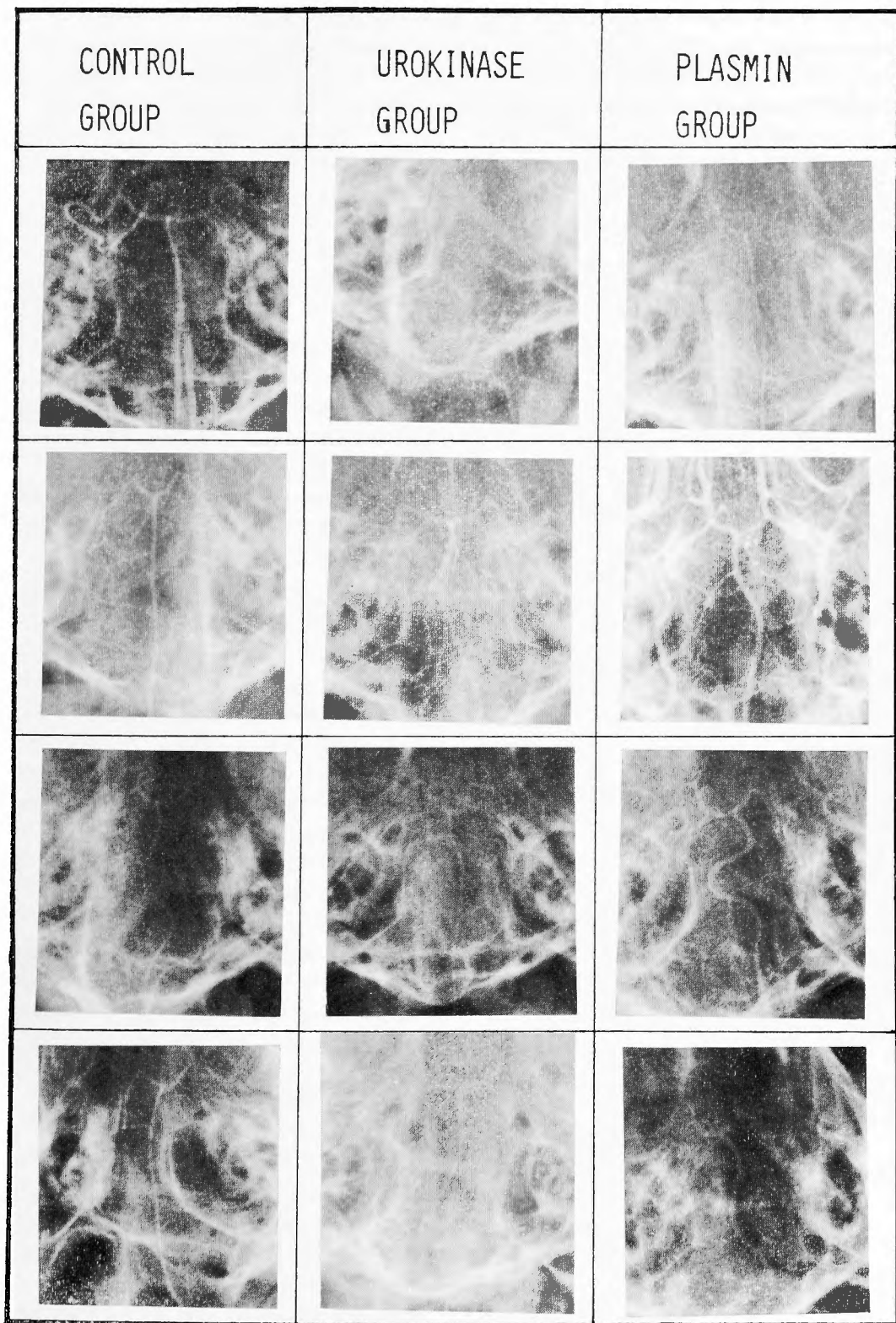


Fig. 2. The basilar artery of the dog 2-4 days after the induced SAH. The fibrinolytic agent was intrathecally injected 1-2 days before the angiography.

Table 4. The Programs of the treatments.

Days after SAH		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No of cases											
Control group	735		An	Aut							
	745			An	Aut						
	751			An	Aut						
	765			An	Aut						
Urokinase group	569	UK	UK	An							Aut
	607	UK	UK An	Aut							
	683	UK	UK An	Aut							
	691	UK	An	Aut							
Plasma group	771	PL		An	Aut						
	772		PL		An	Aut					
	740	PL		An	Aut						
	795	PL		An Aut							

UK : Intrathecal injection of Urokinase
An : Angiography

PL : Intrathecal injection of Plasmin
Aut : Autopsy

であり、2例においては中等度、残る1例では血塊はほとんど附着していなかった。剖検に先立って行った脳血管撮影では、血塊附着が高度であった1例と中等度であった2例のうちの1例に脳底動脈の明らかな攣縮を認め、中等度血塊附着のうちの残る1例と、血塊の附着を認めなかった1例では、脳血管攣縮は軽度のみであった。

対照群における上記の如き観察から、以下のことを知りえた。まず、自家血大槽内注入法によってくも膜下出血を作る場合、血塊の附着は主に脳底部、特に脳幹底面のみに限局して生じ、この場合必ずしも全例に注入量に相当して多量の血塊が附着するわけではなく、ほぼ一定期間後に剖検したにも拘らず、血塊残存の量に様々の程度の差を示していた。これは、注入された自家動脈血内に含まれる凝固因子の活性によるものか、あるいは、それぞれの犬の髄腔内の線溶能の個体差によるものか、臨床的な脳血管攣縮の発生機転の面からも、今後さらに検討を要する点であろう。次いで、血塊の量と血管攣縮の関係については、少数例の観察ながら、血餅の有無と攣縮とが、かなり密接に関係していることを示している。

Urokinase 群

4例の剖検の結果、脳底面への血塊の附着は1例で高度であり、他の1例では、出血後10日目の剖検時、なお中等度量の血塊の附着を認め、残る2例では血塊の附着を見なかった。多量の血塊附着を見た1例でのUrokinase 注入が1回のみであり、血塊の附着を認めなかった2例の場合はUrokinase の注入は2回行っている。しかし、10日後になお、中等量の血塊の附着を認めた1例の場合も、Urokinase 注入は2回行われており、Urokinase の注入量を増加することにより、血塊の洗浄が完全になるとは、この群の結果からは考え難い。しかも、出血2日後又は3日後に行った脳血管撮影において、明らかな攣縮を認めるものが2例、軽度の攣縮を認めるものが2例あり、対照群と殆んど差のない結果となり攣縮に対する有効性は証明できなかった。

plasmin 群

4例の剖検例のうち、3例で血塊の附着を全く認めず、1例においてのみ、極く微量の血塊の附着を認めた。血管撮影の所見でも、3例に脳血管攣縮を全く認めず、微量の血塊を認めた1例のみに明らかな攣縮を見ているにすぎない。以上の如く、血塊融解の点でplasmin 注入法はUrokinase 注入よりも明らかに有

容な方法であることが確認され、同時に、脳血管攣縮の解除または予防に関しても、血塊融解能の点から当然のことながら、その有効性が確認された。ただ10000 MSD 単位を出血1日後に注入した1例で、出血3日後の血管撮影により攣縮を認めており、20000 MSD 単位出血2日後注入例では、4日後の血管撮影で攣縮を全く認めないことから、注入する plasmin の至適量については、さらに検討を要する様である。なお、髄腔内への plasmin 注入にあたり、犬は全例注入後5分以内に呼吸抑制を来したが、挿管による補助呼吸によって当日中に回復している。

考 按

髄腔内へ線溶剤を投与することを治療的に行った例としては、1960年 Newman ら¹¹⁾が、17例の髄膜炎症例に Urokinase 又は Streptokinase を注入し、髄液循環障害発生の予防に有効であったという報告を始めとして、本邦でも1968年に、古川⁹⁾による同様症例の報告がある。さらに1974年、織田ら¹²⁾も、脳室腹腔吻合閉塞に対し、Urokinase のバルブ内注入が有効であったとの報告をしており、現在では、脳腫瘍の治療にあたり、線溶剤を抗腫瘍剤と共に髄腔内へ注入することも試みられ、線溶剤の髄腔内投与そのものは、左程稀ではなくなりつつあるが、髄腔内出血に対して線溶剤を用いた臨床的報告は見えていない。ただ、Kennady らが、実験的くも膜下出血犬の髄腔内に、出血数時間後に plasmin を注入して、くも膜下腔内血液の吸収が促進されたと報告しているが、これは、髄液中の線溶因子の分析等に基づいて行われたものではなく、単に凝固阻止剤との比較において用いられたにすぎず、その後の臨床的応用の報告はない。なお、現在迄の臨床的報告では、髄腔内に投与された線溶剤はいずれも、Urokinase 又は Streptokinase 等の activator であり、これは、Newman ら¹¹⁾、あるいはその他³⁾¹⁸⁾によって髄液中の plasminogen の存在が証明されていることに立脚している。しかし諸家の記載によっても、ヒト髄液中の plasminogen は血漿中に比べて極めて微量である。又、plasmin inhibitor についても、その測定の結果は極めて少ないが、今回の我々の結果あるいは丸山⁹⁾の報告によっても、その活性はかなり低値である。しかも、我々が先に報告している様に²⁰⁾²¹⁾、血漿中の plasminogen その他の線溶因子は、血液髄液関門を極めて容易には通過しない様である。上記の様な線溶系の状況にある髄腔内では、線溶亢進状

態をひきおこすには、plasmin の投与が最も確実な方法であろうと考えられ、事実、本実験でそれが証明されたと言える。過去に、血栓症に対して plasmin の血管内投与が検討された際⁶⁾、plasmin は血漿中に多量に存在する inhibitor によって速かに失活することが判明し、その治療法は見棄てられていた観があるが、髄腔内への投与は、以上の如く有効な治療方法となりうるものと考えられる。今迄の所 Streptokinase 活性化 plasmin の髄腔内投与について臨床報告はみえていないが、重症脳腫瘍症例に、抗腫瘍剤と共に投与した我々の経験では、何らの副作用も呈しなかったことを確認しており、髄腔内出血における血塊融解あるいは、くも膜下腔癒着防止を目的とした利用が十分期待される筈である。

くも膜下出血後に発生する脳血管攣縮は、出血後早期に発生し、数時間で消褪する early spasm と3～4日後より、時に一週間以上持続する、いわゆる late spasm に大別される⁴⁾が、臨床的には late spasm が治療上の大きな障害となっていることは周知のことである。

Late spasm の成因として、種々のものが検討され¹⁾²⁾、治療法も極めて多岐にわたっている。現在では、くも膜下腔に附着した血塊中の赤血球に由来する hemoglobin¹⁰⁾¹³⁾¹⁶⁾ あるいは活性酸素等が注目され、その対策も検討されているが、なお未解決の問題である。

しかし、攣縮発生の最終的機序が何であれ、血管周辺の凝血塊にその責任があるとする点は、現在、すでに多くの人が認める所であるので、治療上の要点は、その凝血塊を、いかに速かに除去するかに帰結する筈である。その意味で、くも膜下腔内より血性髄液を持続的にドレナージして攣縮を治療しようとする目論みは肯定されるべきものと考えるが、血管周辺あるいは脳底部に一旦附着した血塊は、容易に融解解離するとは思われず、そこに、くも膜下腔ドレナージ法の難点があったと思われる。

したがって、本実験の結果から、くも膜下出血後出来るだけ早期に動脈瘤の根治術を行い、術後、髄腔内 plasmin 療法を行うことにより、血球由来物質が原因で生じる脳血管攣縮は、大巾に予防出来るものと考えられる。

ま と め

ヒト髄液中の線溶系諸因子を、活性値については、

Lysin-sepharose affinity chromatography 法とフィブリン平板法により、さらに蛋白量の測定は、M-Paltigen 平板法によって測定した結果、髄液中では、inhibitor, activator および plasmin, plasminogen のいずれも、血漿中に比して著しく低値でしか存在しないことが確認された。

続いて、この結果と、我々が先に報告している通り、髄液線溶系と循環血液とは、明らかな相関性をもたないという事実を結び合せると、くも膜下腔に附着する凝血塊を融解消失させるには、髄腔内プラスミン療法が有効であろうとの推論に至り、これを、くも膜下出血後の脳血管攣縮の治療に応用する為に、犬による動物実験を行った。

犬の髄腔内に、0.6ml/kg の自家動脈血を大槽穿刺により注入して、実験的くも膜下出血を作り、その1～2日後に Urokinase 6000単位を1乃至2回、あるいは、plasmin 10000 MSD 単位を1回、髄腔内注入した上で、出血後2日から5日迄の間に脳血管造影と剖検を行い、脳血管攣縮の程度と脳底部凝血塊の量を検討し、対照群と比較した。

Urokinase 注入群では、脳血管攣縮の程度が対照群と余り変わらず、脳底部凝血塊の融解も、極めて不完全な例が認められた。一方、plasmin 注入群では、脳血管攣縮改善の程度、凝血塊の融解の程度のいずれについても、対照群に比べて明らかな有効性を示した。したがって、本法を脳動脈瘤破裂後の早期手術例に、術後用いることにより、脳血管周囲の凝血塊中に含まれる赤血球成分の何らかによって惹起される脳血管攣縮に対して、有効な治療法となるものと思われる。

文 献

- Alksne JF and Greenhoot J II : Experimental catecholamin induced chronic cerebral vasospasm, myonecrosis in vessel wall. J Neurosurg., 41 : 440-445, 1974.
- Allen GS, Henderson LM, et al Cerebral arterial spasm. J Neurosurg 40 : 433-441, 1974.
- Aznar JA and Vilches JJ, et al : Valoracion del plasminogeme en LCR en diversas afecciones neurologicas. SNGRA 21 : 224-228, 1976.
- Brawley BW, Strandness Jr DE, et al : The biphasic response to vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 28 : 1-8, 1968.
- 吉川望 : ウロキナーゼの髄腔内注入経験. Medical postgraduates 6 : 204, 1968.
- 半田肇, 吉田耕造, 他 : 脳血管閉塞性疾患に対する線維素溶解療法の応用. 日本臨床 26 : 1657-1675, 1968.
- 五十嵐紀子, 松本光民, 他 : アフィニティクロマトグラフィを用いる線溶能の検査. 臨床検査 17 : 713-722, 1973.
- Kennady JC : Investigation of the early fate and removal of subarachnoid blood. Pacif Med Surg 75 : 163-168, 1967.
- 丸山征郎 : 中枢神経系の線溶. 臨床血液 19 : 920-926, 1978.
- 宮岡誠, 野中利房, 他 : 脳血管攣縮の成因と治療に関する実験的, 臨床的研究. 神経外科 16 : 103-114, 1976.
- Newman RL and Stewart GT : The use of fibrinolytic activators in meningitis and similar conditions. Arch Dis Childh 40 : 235-242, 1965.
- 織田祥史, 森竹浩三, 他 : ウロキナーゼの髄腔内投与, 基礎と臨床(1). Medical Postgraduates 12 : 577-584, 1973.
- 大本堯史 : 脳血管攣縮寛解物質. 脳神経外科 6 : 229-234, 1978.
- Osaka K : Prolonged vasospasm produced by the break down products of erythrocytes. J Neurosurg 47 : 403-441, 1977.
- Schisano G : The use of antifibrinolytic drugs in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol 10 : 217-222, 1978.
- 園部真, 遠藤俊郎, 他 : 破裂脳動脈瘤起早期手術例における血管攣縮の予防方法の検討. 第36回 日本神経学会総会 (大阪), 1977.
- 園部真, 遠藤俊郎, 他 : クモ膜下出血後の脳血管攣縮物質の解明とその攣縮解除薬物について. 第35回 日本神経学会総会 (前橋), 1976.
- 谷島健生, 佐々木富男, 他 : 脳血管攣縮の発生機序について. —Hemoglobin, Superoxide 及び Peroxide の役割— 第37回 日本神経外科学会総会 (熊本), 1978.
- 吉田康成, 楠野幸次, 他 : 実験的くも膜下出血犬における髄液及び循環血液 FDP 値の経時的変動. 聖マリアンナ医大誌 6 : 112-116, 1978.
- 吉田康成 : くも膜下出血後の線溶系と脳血管攣縮についての実験的研究. 日外宝 47 : 537-562 1978.
- 吉田康成, 林龍男, 他 : 実験的くも膜下出血犬における脳脊髄液線溶系の研究——その2—— Plasminogen, anti-plasmin の定量及び whole plasmin activity の測定——. 聖マリアンナ医大誌 6 : 421-428, 1978.